



TITLE:

Prevention of abdominal aortic aneurysm progression by oral administration of green tea polyphenol in a rat model(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Setozaki, Shuji

CITATION:

Setozaki, Shuji. Prevention of abdominal aortic aneurysm progression by oral administration of green tea polyphenol in a rat model. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20236>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏 名	瀬戸崎 修司
論文題目	Prevention of abdominal aortic aneurysm progression by oral administration of green tea polyphenol in a rat model (緑茶ポリフェノール経口投与によるラット腹部大動脈瘤進展抑制効果)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】腹部大動脈瘤(AAA)は一般的に自覚症状がなく経過し、一旦破裂すると致命的となる予後不良な疾患である。その発症には、炎症とそれに引き続く血管中膜構成蛋白質であるエラスチンの消失が重要な因子の1つであると考えられている。一方、緑茶ポリフェノールの主成分であるEpigallocatechin-3-gallate (EGCG)は、抗炎症作用など多様な生理活性を有しており、最近の in vitro 実験では、大動脈平滑筋細胞によるエラスチンの再生能力が報告されている。しかしながら、in vivo 実験における AAA に対するEGCG 効果は未だ報告されていない。本研究は、動物モデルを用いて、EGCG に AAA 進展抑制効果があるかどうかを検討した。</p> <p>【方法】実験動物として、オス Sprague-Dawley ラットを用いた。大動脈内腔にエラスターゼを直接注入し、さらに大動脈外周に塩化カルシウムガーゼを含浸させる方法を用いて AAA モデルを作成した。コントロール群と EGCG 群の 2 群(各群 n=30)に分けて比較検討した。EGCG 群は、1mmol/L に濃度調整した EGCG 溶液を、モデル作成 14 日前から経口的に自由飲水させ、犠牲死まで継続した。コントロール群は飲料水とした。超音波検査を用いて経時的に腹部大動脈径を測定し、AAA モデル作成前と作成後 2 日、7 日および 28 日にそれぞれ犠牲死させ、生化学・組織学的検討を行った。</p> <p>【結果】AAA モデル作成後 28 日における腹部大動脈径は EGCG 群でコントロール群と比較して有意に小さかった。組織学的検討では、EGCG 群では中膜壁厚が有意に保たれ、また中膜のエラスチン含有量も有意に高かった。エラスチンの前駆体であるトロポエラスチンと、エラスチンの架橋構造に必須となるリジロキシダーゼ (LOX) の mRNA 発現量は、モデル作成時 (EGCG を 14 日投与した時点)および作成後において有意に EGCG 群で上昇していた。また、モデル作成後 7 日における免疫染色では、EGCG 群で有意に LOX の発現が上昇していた。これらの結果は、EGCG 投与がエラスチンの合成を促進することを示している。モデル作成 2 日後において、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor-α と interleukin-1β の mRNA 発現量は、EGCG 群で有意に低下していた。モデル作成 7 日後においては、マクロファージの浸潤も EGCG 群で有意に抑制されていた。さらに、エラスチンを基質とする蛋白分解に関わるサイトカインである matrix metalloproteinase(MMP)-9 の mRNA 発現量とその活性は、EGCG 群で有意に低下していた。一方で、MMP-9 と拮抗的に働くサイトカインである tissue inhibitors of metalloproteinase-1 の mRNA 発現量は、EGCG 群で有意に上昇していた。これらの結果は、EGCG 投与が局所の炎症を抑制し、それにより MMP-9 などのサイトカインを介した、エラスチンの分解を抑制することを示している。EGCG 経口投与による頸動脈や冠動脈の狭窄あるいは肝機能障害などの副作用は認められなかった。</p>			

【結語】ラットAAAモデルにおける経口EGCG投与は、エラスチンの合成および、抗炎症作用とそれに引き続くMMP活性調節を介して、腹部大動脈中膜壁厚とエラスチン含有量を保護し、AAA進展を抑制した。これらの結果により、緑茶ポリフェノールの経口投与がAAA進展を抑制できる可能性が示唆された。			
(論文審査の結果の要旨)			
<p>腹部大動脈瘤(AAA)の主な病態は、炎症とそれに引き続く中膜エラスチンの消失である。緑茶ポリフェノールの主成分であるEpigallocatechin-3-gallate (EGCG)は、抗炎症作用など多様な生理活性を有し、最近では、血管平滑筋細胞にEGCGを添加するとエラスチン合成能が亢進することが報告された。本研究の目的は、EGCGにAAA進展抑制効果があるか動物モデルで明らかにすることである。</p> <p>大動脈内エラスターゼ注入および大動脈外周塩化カルシウムガーゼ被覆によりラットAAAモデルを作成した。1mMのEGCGをモデル作成2週間前から経口投与したEGCG群と普通飲料水のコントロール群において比較、検討を行った。EGCG群において、経時的な中膜エラスチン含有量の増加を伴う中膜壁厚の保持が認められ、大動脈径の拡大が抑制された。また大動脈壁の炎症性サイトカインが抑制され、マトリックスメタロプロテアーゼ-9活性が低下していた。エラスチン合成に必要なトロポエラスチンとリジロキシダーゼの増加がともに認められた。頸動脈及び冠動脈狭窄や肝障害の副作用は認めなかった。</p> <p>本研究で得られた知見は、EGCGの経口投与による1)大動脈壁に対する抗炎症作用、2)血管中膜におけるエラスチン合成亢進および分解抑制、3)AAA進展抑制、である。</p> <p>緑茶成分が、AAAの進展を抑制できる可能性を示した。</p>			
<p>以上の研究は、緑茶ポリフェノール経口投与による腹部大動脈瘤進展抑制の解明に貢献し、腹部大動脈瘤に対する予防や治療に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成29年2月2日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			

要旨公開可能日： 年 月 日 以降